# UEBER

# GALLENBLASENKREBS

## UND SEINE

# BEZIEHUNG ZU GALLENSTEINEN.

VON

DR. MED. E. GOTTSCHALK

WÜRZBURG.
BECKER'S UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI,
1898.

UEBER

# GALLENBLASENKREBS

UND SEINE

# BEZIEHUNG ZU GALLENSTEINEN.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FAKULTÄT

DER

**KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG**

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

VORGELEGT VON

**E. GOTTSCHALK**

AUS OMECHAU.

WÜRZBURG.

BECKER'S UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI,

1898.

REFERENT:

HERR GEH.-RAT PROF. DR. **v. RINDFLEISCH.**

SEINER

LIEBEN MUTTER.

Digitized by the Internet Archive
in 2018 with funding from
Wellcome Library

https://archive.org/details/b30594637

Über Carcinom der Gallenblase und insbesondere über die Verbindung von Gallenblasenkrebs mit Cholelithiasis ist in der Litteratur viel Interessantes berichtet; vor Allem hat man in neuerer Zeit auch der feineren histologischen Struktur der Gallenblasencarcinome grössere Aufmerksamkeit geschenkt und gefunden, dass der carcinösen Erkrankung des Epithels der Gallenblasenschleimhaut nicht gerade selten eine Metaplasie vorausgeht, eine Metamorphose des ursprünglich cylindrischen Epithels in Plattenepithel, welche Metaplasie wiederum weitaus in den meisten Fällen in eine genetische Abhängigkeit zu der Steinbildung gebracht wurde. Man hat also festgestellt, dass von der Gallenblase nicht nur Cylinderepitheliome, sondern auch Plattenepithelkrebse, ja richtige Cancroide mit allen charakteristischen Merkmalen ausgehen können.

In Folgendem möchte ich über einen Fall von carcinöser Erkrankung der Gallenblase und der benachbarten Lebersubstanz berichten, der durch die Bildung zahlreicher scirrhöser Peritonealmetastasen ausgezeichnet war und der vor Allem dadurch das Interesse des pathologischen Anatomen erregte, dass weder die Form eines Cylinderzellenkrebses, noch die eines Cancroids vorlag, — sondern ein histo-

logisches Bild gewonnen wurde, das ausserordentliche Ähnlichkeit mit demjenigen primärer Lebercarcinome aufwies. Wir weisen also gleich hier im Beginn unserer Arbeit darauf hin, dass in unserem Falle es sich möglicherweise um die seltene Verbindung von Leberkrebs mit Steinbildung in der Gallenblase handelt, also nicht um eine primäre, sondern um eine secundäre krebsige Erkrankung der letzteren.

Über das primäre Carcinom der Leber gehen die Ansichten der Autoren vielfach auseinander, und es fehlt nicht an Stimmen, die auch die sicher primären carcinösen Neubildungen in der Lebersubstanz ausschliesslich von den Gallengängen ableiten und eine Beteiligung der Leberzellen an dem Aufbau dieser Geschwülste leugnen. Die Litteratur ist recht arm an diesbezüglichen genaueren Untersuchungen und es wäre eine Bearbeitung des fraglichen Gebietes von modernen Gesichtspunkten aus gewiss eine interessante und lohnende Aufgabe. Was man in den gebräuchlichen Lehrbüchern über das primäre Lebercarcinom angegeben findet, ist kurz Folgendes:

Nach *Birch-Hirschfeld* tritt das nicht sehr häufige Carcinom der Leber entweder in Form eines oder mehrerer Knoten auf; oder aber die Leber wird von einer diffusen krebsigen Entartung ergriffen, welche das Organ unter Wahrung seiner ursprünglichen Gestalt mehr oder weniger vergrössert. Ferner ist noch eine von dem interlobulären Gewebe ausgehende Krebswucherung zu erwähnen, die ihren Ursprung an den Gallengängen nimmt; letztere Form verläuft meist mit hochgradigem Ikterus.

Die Krebsknoten sind meist von weisslicher bis grüngelber Farbe, teils fest, teils häufig weich in fettiger Metamorphose begriffen.

Die Entwicklung des primären Leberkrebses in Form einer zusammenhängenden grossen Geschwulst entspricht — nach *Ziegler* — einer Anordnung der Geschwulstzellen in den unregelmässigen Alveolen eines bindegewebigen, in der Regel reichlich von Rundzellen infiltrierten Stromas. Die Zellen sind zwar vielfach in der Form den Leberzellen ähnlich, auch hängen sie zum Teil in unregelmässigen Balken zusammen, doch tritt ein grosser Polymorphismus der Geschwulstelemente hervor; auch in der Grösse der Zellen findet man grossen Unterschied. Zuweilen sind die Krebszellen von auffallender Grösse im Vergleich zu denen der normalen Leberzellen; in manchen Fällen sind sie wieder kleiner als letztere. Eine ausgedehnte Fettmetamorphose ist gewöhnlich vorhanden; auch heerdförmiges Auftreten von Pigmentierung findet sich.

Krebse mit Cylinderepithel sind selten. Die epithelialen Zellen bilden oft nur solide Zellnester. In anderen Fällen sind sie Drüsenwucherungen, indem die periphere Lage der Zellen aus Cylinderepithel besteht. Zuweilen beschränkt sich der In-Inhalt der Alveolen auf einen Cylinderepithelbesatz. Soweit sich dies an Schnittpräparaten erkennen lässt, kann die epitheliale Wucherung sowohl von Leberzellen als von Gallengangsepithelien ausgehen.

Weit eingehender sind die Mittheilungen über das „Carcinom der Gallenblase“ und seine verschie-

denen Formen, und, da wir in unserem etwas dunklen Fall nach differentialdiagnostischen Merkmalen zu suchen veranlasst sind, ist es geboten, näher auf dieses Gebiet einzugehen.

Dazu kommt, dass in unserem Fall — bei der Annahme eines primären Leberkrebses — der Zusammenhang zwischen der Cholelithiasis und der krebsigen Erkrankung der Leber beziehungsweise der Gallenblase einer näheren Erörterung bedarf. Vor Allem wäre der Möglichkeit zu gedenken, dass hier nicht Steinbildung das Carcinom hervorgerufen haben möchte, sondern die Ursache der Steinbildung durch das von der Leber sekundär auf die Gallenblase übergewucherte Lebercarcinom dargestellt werde.

Wir werden sehen, dass für den letzteren Modus wenig spricht, dass die Steine aller Wahrscheinlichkeit nach das primäre Ereignis in der Kette der Erscheinungen sind, jedoch werden die verschiedenen Ansichten über den Zusammenhang der Cholelithiasis und der Krebsbildung eingehender darzulegen sein.

Wir werden also im Nachstehenden, bevor wir auf unseren Fall eingehen, eine kürzere Besprechung des Carcinomes der Gallenblase, seiner verschiedenen Formen und seiner Beziehung zu der Steinbildung vorausschicken.

Das Carcinom der Gallenblase kann in verschiedenen Formen auftreten. Doch muss man wohl unterscheiden zwischen dem secundären und dem primären Krebs. —

Die Form des ersteren richtet sich nach dem Bau und der Beschaffenheit des ursprünglichen Carci-

noms, dessen Krebskeime verschleppt oder bei angrenzenden Organen übergreifend weiterwuchern.

Der primäre Gallenblasenkrebs tritt in der weitaus grössten Anzahl der Fälle als Cylinderepitheliom auf. Als solcher geht er wahrscheinlich aus den acinösen Schleimdrüsen der katarrhalisch erkrankten Gallenblasenschleimhaut hervor. Er bildet nach *Orth* gewöhnlich Infiltrationen der Blasenwand und von meist ziemlich beträchtlicher Ausdehnung, ragt an der inneren Seite mit unregelmässigen, oft oberflächlich ulcerierten Wucherungen in das Lumen hinein, in welchem sich grösstenteils ein oder mehrere Steine befinden. Letztere sind oft ganz eng von der Neubildung umschlossen oder auch in kleinen Ausbuchtungen der Wand in die Krebsmasse eingelagert. Entwickeln sich die primären Gallenblasenkrebse in Form derber, nicht sehr voluminöser, zur Schrumpfung geneigter Infiltrate der Gallenblasenwand, denen an der Innenfläche des Organes eine meist nicht sehr tiefgreifende Ulceration entspricht, so spricht man von einem Scirrhus der Gallenblase.

Kommt es dagegen zu weichen, zum Zerfall geneigten Neubildungen, deren Stroma ein weiches Granulationsgewebe darstellt, so nennt man diese Form einen Markschwamm, ein Carcinoma medullare. Letztere Form pflegt sich sehr rasch zu verbreiten.

Tritt eine schleimige oder colloide Entartung der Zellen auf, so entsteht der Gallert- oder Colloidkrebs; sein Vorkommen ist ein äusserst seltenes.

Die zweite Hauptform, in welcher der Gallenblasenkrebs beobachtet wird, das ist das sogenannte

Plattenepitheliom, analog dem Cancroid der Haut gekennzeichnet vor dem Cylinderepitheliom durch das Auftreten von Plattenepithelien. Diese Krebse dürften ihren Ausgangspunkt ebenfalls in dem auskleidenden Epithel der Gallenblase haben, nachdem dieses vorher eine Umbildung in Plattenepithel erfahren hatte. Die Struktur dieses Krebses stimmt mit den Bildern, wie man sie bei vorhornendem Krebs findet, völlig überein. Die Umbildung des Cylinder- in Plattenepithel dürfte wohl auf eine permanente Irritation der Gallenblasenschleimhaut durch Katarrhe oder Fremdkörper zurückzuführen sein. Gerade häufig werden diese Plattenkrebse nicht gefunden.

Was nun die Ätiologie der Gallenblasenkrebse anbetrifft, so hat die Annahme, dass Gallensteine das ursächliche Moment für die Krebsbildung abgeben, jetzt wohl allseitig Anklang gefuuden.

Die Thatsache nämlich, dass man so überhäufig bei Gallenblasenkrebs zugleich Gallensteine vorfand, legte den Gedanken nahe, dass das Carcinom und die Steine in näheren Zusammenhang zu bringen seien.

Es sei mir zunächst gestattet in Kürze über die Entstehung und Ursachen der Gallensteine selbst Einiges zu erwähnen.

Abgesehen von einigen seltenen Fällen, in denen Fremdkörper (eine Nadel, ein Kern) den Grund für die Steinbildung abgaben, nimmt man an, dass der Steinbildung in den meisten Fällen eine primäre katarrhalische Erkrankung in der Gallenblase zu Grunde liege. Auch *Birch-Hirschfeld* kommt durch

den Umstand, dass im Kern mancher Gallensteine Schleim gefunden wird zu der Vermutung, dass ein mit stärkerer Schleimabsonderung verbundener katarrhalischer Zustand der Gallenwege Ursache der Concrementbildung werden könne. Die Bestandteile der Steine weisen ferner darauf hin, dass eine Zersetzung der Galle die Ursache ihrer Bildung ist; dieselbe wird durch länger anhaltende Stagnation der Galle begünstigt. Solche Stauung des Blaseninhaltes wird eintreten, wenn ein Druck, welcher Natur er auch sei, auf die Gallenwege ausgeübt wird. Durch die Stauung der Galle wird eine Zersetzung derselben gefördert, welche dann wieder einen Reiz auf die Blasenwand ausüben kann. Auf diese Weise ist es erklärlich, dass sich die Gallenstauung mit katarrhalischer Entzündung der Gallenblase oder der grossen Gallenkanäle verbindet. Die abgeschiedenen Schleimmassen, sowie abgestossenen Epithelien von der Schleimhautoberfläche bieten dann eine geeignete Basis für die Ablagerung organischer Substanzen aus der stagnierenden Galle.

Ferner wäre es wohl auch sehr leicht möglich dass Zersetzung der Galle durch Bazillenwucherung direkt einen begünstigenden Einfluss auf die Steinbildung ausübt.

Das Vorkommen der Gallensteine ist ein sehr häufiges. Nach *J. Frank* trifft man mindestens bei jeder 10. Leiche Gallensteine. *Bollinger* giebt den allgemeinen Durchschnitt für Mitteleuropa auf etwa 7 Prozent an, so dass also durchschnittlich von 14 erwachsenen Menschen einer mit Gallensteinen behaftet ist.

Es ist auffallend um wie viel mehr das weibliche Geschlecht mit Gallensteinen behaftet angetroffen wird. *Schüppel* giebt das Verhältnis zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht in Bezug auf Steinbefunde wie 3:2 an, *Naunyn* fand das Vorkommen von Steinen bei Frauen fünfmal so häufig als bei Männern. Nach *Bollinger* stellt sich das Verhältnis wie 5:2.

Forschen wir nach dem Grunde dieses Missverhältnisses bei beiden Geschlechtern, so spielen bei den Frauen wohl drei Faktoren namentlich mit: die unhygienische Kleidung, die Schwangerschaft und die sitzende Lebensweise. Dass unzweckmässige Kleidung, namentlich das Schnürkorsett, in dieser Richtung hin einen pathologischen Faktor abgiebt, wurde schon früher angenommen *(Klebs, Schüppel, Roth)* und durch Untersuchung bewiesen. So fand man im münchener pathologischen Institut unter 95 Frauen mit Gallensteinen 17mal = 40 Prozent, gleichzeitig Schnürleber. Eine neuere Statistik ergiebt auf 111 Gallensteinkranke 37 gleichzeitig mit Schnürleber behaftet = 33,3 Prozent. Auch *Bollinger* und *Marchand* haben als ätiologisches Moment für die Entstehung von Gallensteinen das Schnüren angeführt und daraus den Umstand abgeleitet, dass das weibliche Geschlecht gemäss der Statistiken ein überwiegendes Kontingent zur Cholelithiasis stelle. Es ist ja auch leicht einzusehen, dass der Druck, den beim Schnüren der untere Rand der Rippenbogen auf den rechten Leberlappen und speziell auf den ductus cysticus ausübt, Stagnation hervorrufen und dadurch zur Bildung von Steinen Veranlassung

geben muss. Auch die Gravidität wirkt ungünstig auf den freien Abfluss der Galle ein. Gallensteine finden sich entschieden häufiger bei Frauen, welche Schwangerschaftsperioden überstanden haben, als bei solchen, welche nie geboren haben. *Schroeder* fand, dass von Weibern mit Gallensteinen 90 Prozent Geburten überstanden haben.

Auch die sitzende Lebensweise begünstigt entschieden die Stauung der Galle. Die Atmung und die Muskelarbeit ist herabgesetzt, der ganze Stoffwechsel weniger rege.

Was den Einfluss des Alters auf die Entstehung von Gallensteinen anbetrifft, so ergiebt sich nach einer Zusammenstellung von *Bollinger* im Alter von 15—30 Jahren ein Vorkommen von 2,7 Prozent; von 31—60 Jahren 5,9 Prozent; von 61 und darüber 15,2 Prozent. Das Verhältnis der drei Altersstufen verhält sich demnach ungefähr wie 1:2:6. Einen noch höheren Prozentsatz findet *Naunyn*. Er giebt im ersten Altersabschnitt 3%, im zweiten 10,9%, und im dritten 25,2% an.

Das auffallend häufig Zusammentreffen von Gallenkrebs mit Gallensteinen erwähnt schon *Frerichs*; er fand unter 11 Fällen von Krebs 9 mal Gallensteine. Es lag nun nahe die Frage genauer zu erörtern, ob die Gallensteine die Ursache zur Krebsbildung abgeben oder ob das Carcinom als prädisponierendes Moment für die Bildung von Gallensteinen verantwortlich gemacht werden kann.

Von den älteren Autoren sieht *Frerichs* die Steinbildung als Folge des Krebses an. Nach ihm bewirkt das Carcinom der Blase und die Verwachsungen

der letzteren mit der Umgebung Stagnation der Galle und im Anschluss daran ginge eine chemische Veränderung der Galle vor sich, die Vorbedingung für die Bildung von Steinen sei.

Eine der ältesten Anschauungen über Gallensteinbildung vertritt *Buddel;* er sagt: Am häufigsten kommen Gallensteine bei Leberkrebs und in Verbindung von Carcinom anderer Organe vor; sie scheinen daher wohl mehr mit der krebsigen Diathese im Allgemeinen, als mit der Lokalisierung derselben in der Leber in Zusammenhang zu stehen. Die letztere giebt wohl nur dann unmittelbar zu ihrer Entstehung Veranlassung, wenn sie sich auf die Blase ausdehnt oder durch Verengerung des Ductus cysticus oder choledochus eine Stagnation der Galle in der Blase bedingt.

*Petersen-Borstel* leugnet überhaupt einen genetischen Zusammenhang zwischen Carcinosis und Gallensteinbildung und sieht das Zusammentreffen lediglich als Folge des häufigeren Vorkommens beider Prozesse im mittleren und höheren Lebensalter.

Im Gegensatz zu den erwähnten Anschauungen gelangten eine grössere Anzahl, besonders neuerer Autoren zu dem Schlusse, dass das Vorkommen der Gallensteine bei Gallenblasenkrebs kein zufälliges sei, sondern, dass (im Sinne der Reizungstheorie *Virchows*) die Gallensteine durch ihren mechanischen, lange Zeit ausgeübten Reiz auf die Wand der Gallenblase eine atypische Epithelwucherung derselben begünstigten, welche dann zu carcinomatöser Degeneration führten, dass also der Gallenstein das Primäre und das Carcinom erst das Secundäre sei.

So gelangt unter anderen auch *Siegert* auf Grund eigener und fremder Fälle zu der Folgerung, dass die Gallensteine jedenfalls eine der Ursachen des Gallenblasenkrebses, sicher nicht die Folge desselben seien.

*Janowski* erwähnt 40 Fälle von Gallenblasenkrebs und schreibt darüber: Der Zusammenhang der Krebse mit den Gallensteinen steht ausser Zweifel. Die Ansichten mehrer bekannter Pathologen gehen alle mehr oder weniger bestimmt darauf hinaus, es sei natürlicher anzunehmen, dass die beständige Reizung der Gallenblasenwände durch die Gallensteine bei einer gewissen Prädisposition zur Krebsbildung führe, als dass umgekehrt der Gallenblasenkrebs eine solche Veränderung der chemischen Beschaffenheit der Galle bedinge, durch welche einige Gallensäuresalze und andere Verbindungen einen Niederschlag bilden. In allen beobachteten 40 Fällen fanden sich Gallensteine und Gallenblasenkrebs vor.

*Klebs* erwähnt bei der Anatomie des Gallenblasenkrebses Folgendes: Die Anwesenheit von Gallensteinen glaube ich als ein wichtiges ursächliches Moment hervorheben zu dürfen und verweise in dieser Beziehung namentlich auf einen Fall, in welchem neben zahlreichen offenbar schon älteren Steinen die ersten Anfänge der Carcinombildung vorhanden waren. Die Carcinombildung begünstigt keineswegs, wie das *Foerster* anzunehmen scheint die Gallensteinbildung, da durch erstere von Anfang an der Rauminhalt der Gallenblase wesentlich verkleinert wird. Übrigens sehen wir bekanntlich an den verschiedensten

Teilen, das Carcinombildung dort am häufigsten auftritt wo mechanische Irritationen stattfinden.

*Naunyn* sagt: befremdend ist es nicht, dass die beständige Reizung der Schleimhaut durch die Steine schliesslich zur Entstehung von Carcinomen führt. Für die Schleimhautcarcinome an anderen Stellen, ist uns diese Ätiologie ja längst bekannt. *Marchand* betont in seiner Arbeit über eine häufige Ursache der Gallensteinbildung beim weiblichen Geschlecht, dass der Gallenblasenkrebs eine wahrscheinliche Folge der Steine sei. *Gumbrecht* kommt auf Grund der in seinem Sammelreferate citierten Arbeiten zahlreicher Autoren zu dem Schlusse: „Alles spricht dafür, dass die Lithiasis als das Primäre zu betrachten ist und dass das Carcinom der Gallenwege eine Folge der Steine darstellt.

*Zenker* will die Ätiologie des Gallenblasencarcinoms folgendermassen verstanden wissen, „die Gallensteine führen zu einem Geschwürs- und Vernarbungsprozess in der Gallenblase, diese zu Wucherungen der Schleimdrüsen derselben. Zwischen diesen Wucherungen und dem Krebs selbst ist nur ein gradueller Unterschied. Die Wucherungen, welche das disponierende Moment für das Carcinom bilden, können durch chronische Reizungen, wie eben für unseren Fall wieder durch die Steine gegeben sind, ins Excessive übergehen.

Man sieht also, dass eine grosse Anzahl von Autoren sich dieser Auffassung zuneigt und in der That hat dieselbe bei unserer heutigen Anschauung von dem Einflusse mechanischer Reize auf die Geschwulstbildung im Allgemeinen viel Aussprechendes.

So sehen wir bei chronischen Hautreizen erst Eczem auftreten, hieran schliessen sich epitheliale Veränderungen und darauf wuchert dann das Carcinom, wie es ja beim sogenannten Paraffin- und Schornsteinfegerkrebs beobachtet wird.

Ähnlich pflegt sich das Carcinom der Glans und des Praeputiums nach vorhergegangenem Eczem oder Balanitis zu entwickeln.

Carcinomatöse Neubildungen finden sich ferner an den Lippen von Rauchern, verursacht durch den andauernden Druck der Tabakspfeife (Tabakskrebs der Amerikaner). An der Zunge können spitzige Zahnsplitter, syphilitische Prozesse oder auch Psoriasis die Anreger zur carcinomatösen Entwicklung abgeben.

Weitere Prädilectionsstellen für das Vorkommen von Carcinomen sind am Oesophagus, am Pylorus und der kleinen Kurvatur des Magens, an den einzelnen Umbiegungsstellen des Darmes und am Rektum. Es sind dies alles Stellen „die durch Ingesta einem ständigen mechanischen Reiz unterworfen sind. Ähnliche ätiologische Momente dürften bei der Entwicklung von Mammacarcinomen und Krebsen an der Portio vaginalis uteri mitspielen. Auch ein einmaliges Trauma kann die Ursache zur Geschwulstneubildung abgeben. Man sieht, dass gar nicht so selten durch Stoss, Quetschung oder Zerrung von Geweben eine Neubildung entsteht. Es entwickelt sich öfters ein Sarcom oder Carcinom infolge eines Stosses. Eine sonst gutartige Geschwulst kann durch ein Trauma so irritiert werden, dass es wie z. B. bei Papilomen zu Wucherungen kommt,

die weit in die Tiefe dringen und schliesslich carcinomatös oder sarcomatös degenerieren.

Als typisches Beispiel der sogenannten Irritationslehre dürfte uns wohl das Gallenblasencarcinom und und seine Beziehung zu den Gallensteinen selbst dienen.

Der gegen obige Theorie zu erhebende Einwand, warum bei der relativ sehr grossen Verbreitung der Gallensteine — nach *Bollinger* bei etwa 70 Prozent aller Erwachsenen — das Vorkommen primärer Carcinome der Gallenblase ein relativ so seltenes ist, entkräftigt zwar obige Theorie nicht, legt aber immerhin den Gedanken nahe, dass auch hier eine gewisse Prädisposition oder irgend ein anderes noch unbekanntes Moment wirksam sein müsse, was ja ebenfalls unseren heutigen Anschauungen entspricht. Ueber Heredität liegen ebenfalls keine Angaben vor.

Bleibt man sich aber der ebengenannten Einschränkung bewusst, so wird man doch unschwer eine Reihe von Thatsachen anführen können, welche eine wesentliche Stütze für die oben ausgeführten Annahmen bieten kann, dass der Krebs erst infolge des Gallensteins zur Entwicklung gelange, d. h. dass durch Gallensteine respektive durch ihren reizenden Einfluss auf die Schleimhaut der erste Anstoss gleichsam die Auslösung der carcinomatösen Degeneration gegeben sei.

Sehr wichtig wäre hier z. B. die Frage, ob ein Unterschied in der Häufigkeit des Vorkommens von Gallensteinen bei primären und bei secundären Carcinomen der Gallenblase nachweisbar ist; denn wenn die Steine auf die Entwicklung von carcinomatöser

Degeneration keinen Einfluss auszuüben vermöchten, so müsste die Prozentzahl ihres Vorkommens beim primären und secundären Carcinom annähernd dieselbe sein, während umgekehrt das Vorkommen von Gallensteinen bei primären Carcinom ungleich häufiger als beim secundären sein müsste, wenn die obige Ansicht die richtige wäre. Auf Grund dieses Gedankengangs und folgender Statisik — in 13 Fällen von secundären Gallenblasenkrebs fanden sich nur 2mal Steine; 11 mal fehlen dieselben also; von den 13 Fällen kommen 10 aufs männliche und 3 aufs weibliche Geschlecht — gelangte *Siegert* zu nachstehenden Folgerungen.

1. Gallensteine befinden sich beim primären Gallenblasenkrebs fast ausnahmslos, beim secundären nur ausnahmsweise.

2. Die Gallensteine sind jedenfalls eine der Ursachen des Gallenblasenkrebses, sicher nicht eine Folge desselben.

Krebs der Gallenblase an und für sich ist nicht mit Nothwendigkeit durch Cholelithiasis bedingt. Kommt Cholelithiasis beim secundären Krebs ausnahmsweise einmal vor, so kann dieselbe eben sowohl vorher bestanden, als währenddessen sich gebildet haben.

Im gleichen Sinne, wenn auch nur bis zu einem gewissen Grade, wäre auch wohl die Angabe, dass bei Frauen, — (bei denen, wie schon nachgewiesen die Gallensteine ungleich häufiger sind, als bei Männern) — die krebsigen Erkrankungen der Gallenblase öfter beobachtet sind als bei Männern. *Schüppels* Meinung, dass, jemehr sich die Beobachtung über

primäre Krebse der Gallenwege häufen, umsomehr sich zu ergeben scheine, dass die Krankheit bei einem Geschlecht annähernd ebenso oft, wie bei dem anderen vorkomme, dürfte man wohl mit Erfolg entgegentreten können; denn gerade die Untersuchungen und Statistiken der neueren Zeit haben das Überwiegen beim weiblichen Geschlecht erwiesen.

*Tiedemann* hat 74 Fälle von Gallenblasenkrebs zusammengestellt, worunter 59mal d. h. in 79,7 Prozent Steine gefunden wurden. Der Krebs betraf in 11,3 Prozent dieser Fälle das männliche und in 88,7 Prozent das weibliche Geschlecht.

*Bollinger* äussert sich hierüber: „Da nachgewiesen wurde, dass Frauen erheblich häufiger an Krebs der Gallenblase erkranken als Männer (80:20), so spricht diese auffällig stärkere Belastung des weiblichen Geschlechtes, analog dem Häufigkeitsverhältnisse der Gallensteine, ebenfalls für jene Anschauung wonach der Gallenstein in der Regel das Primäre, die Krebserkrankung das Secundäre darstellen."

Häufig lässt sich aus der Grösse und Menge der gefundenen Gallensteine, sowie aus dem klinischen Verlauf der Erkrankung mit Sicherheit der Schluss ziehen, dass die Gallensteine schon lange vor dem Auftreten der malignen Neubildung vorhanden gewesen sein mussten. Wenn nun auch das post hoc ergo propter hoc immer etwas Prekäres an sich hat, so wird man diese Thatsachen nicht leicht auf ungezwungenere Weise erklären können, als durch die von uns angeführte Theorie, dass eben die Gallen-

steine die Ursache, oder besser gesagt, die Veranlassung zur carcinomatösen Degeneration bilden.

Einen Fall dieser Art teilt *Schubert* mit: er sagt: „Sowohl die klinische Beobachtung wie auch die histologische Untersuchung, welche nur kleine Carcinomknoten nachwies, deuten in diesem Falle darauf hin, dass das Carcinom erst verhältnissmässig kurze Zeit vor dem Tode entstanden ist; keinesfalls aber schon zwei Jahre vor dem Tode bestanden hat."

Andererseits aber hat die Anamnese ergeben, dass schon zwei Jahre vor dem Tode Symptome bestanden haben, welche das Vorhandensein von Gallensteinen wahrscheinlich machen.

Es dürfte also für diesen Fall dis Annahme gerechtfertigt sein, dass die Gallensteine vor dem Carcinom bestanden haben."

Ebenso war es auch in dem von *Schubert* beschriebenen Falle „Dorst", in welchem die Anamnese mit grosser Wahrscheinlichkeit darauf hinwies, dass die Gallenblasensteine schon seit mindestens $2^1/_2$ Jahren bestanden, während das Carcinom nach seinem anatomischen Verhalten und nach den klinischen Angaben sehr viel kürzəre Zeit bestanden hat.

Von einem ähnlichen Fall berichtet *Quetsch*, bei dem das Vorhandensein von Steinen noch länger bekannt war. Eine 49 Jahre alte Frau hatte bei vollständigem Wohlbefinden einen plötzlichen Anfall von krampfartigen Schmerzen in der Gegend der Gallenblase. Im rechten Hypochondrium bildete sich eine schmerzhafte gerötete Vorwölbung, welche schliesslich perforierte.

Aus der Fistelöffnung sollen sich über 100 Gallensteine entleert haben. Nach einem Jahre schloss sich die Wunde und es bildeten sich zwei neue, aus denen ebenfalls Steine entleert wurden. Patientin klagte immer über kolikartige Schmerzen, die sich später in dumpf bohrende umwandelten. Sie bekam dann Erbrechen von schwärzlich grünen Massen, Icterus etc., und bei ihrer Aufnahme ins Spital ergab sich eine carcinomatöse Geschwürfläche auf der Haut und darunter eine höckrige Geschwulst in der Gallenblasengegend. Bei der Sektion fand sich eine enge einen kirschkerngrossen Stein enthaltende carcinomatöse Gallenblase.

*Heitler* erwähnt eine 66jährige Frau, die seit drei Wochen Icterus hatte. Man fühlte bei ihr drei Wochen lang durch die schlaffen Bauchdecken einen eckigen Stein in der Gallenblase. In der vierten Woche war der Stein nicht mehr zu palpieren. An seine Stelle trat eine länglich platte, harte Masse. Die Section ergab einen Scirrhus der Gallenblase.

In dem von *Zenker* beschriebenen Fall Willigh konnte man ebenfalls das Vorhandensein von Gallensteinen während des Lebens nachweisen.

Ausserdem finden sich auch in manchen Fällen, in denen krebsige Entartung erst einen kleinen Teil der Blasenwand einnimmt und folglich noch nicht lange bestehen kann, oft die grössten Gallensteine, die doch sicherlich sehr lange Zeit zu ihrer Entwicklung nötig hatten. Es ist auch nicht einzusehen, warum ein Carcinom von so geringer Ausdehnung zur Steinbildung führen sollte; es kann doch zu keiner Störung Anlass geben. *Marchand* hat manch-

mal den Krebs eine grosse Geschwulstmasse bilden sehen, in deren Centrum man erst nach langem Suchen Reste der Höhle der Gallenblase finden konnte. Stets waren Steine vorhanden ganz umschlossen von Krebsmassen. Da der Zutritt der Galle in diesen Fällen behindert war, so konnte sich der Stein nicht erst gebildet haben, sondern musste schon vorhanden gewesen sein. Manchmal findet man auch neben der frischen carcinomatösen Wucherung alte Narben, die nur durch Reizung der Gallensteine entstanden sein können.

Ferner sei es an dieser Stelle gestattet noch auf eine Analogie hinzuweisen, auf welche besonders *Zenker* aufmerksam gemacht hat, und die in einzelnen Fällen gewiss als zutreffend bezeichnet werden darf.

*Zenker* folgte hierbei den Anschauungen *Hausers* welcher über das Ulcus rotundum des Magens und seinen Vernarbungsprozess genauere Histologische Untersuchungen anstellte.

*Hauser* fand nämlich, dass durch die Vernarbungsvorgänge atypische Epithel- resp. Drüsenwucherungen angeregt werden können. Dann hat er mit Carcinom complizierte Geschwüre untersucht und neben den groben, ins Auge springenden Merkmalen derselben gefunden: eine anfangs atypische, später in solides Carcinomgewebe übergehende Wucherung. Er hat mit gutem Recht die Behauptung aufgestellt, dass zwischen der atypischen Wucherung, wie wir sie bei der Vernarbung finden, und dem Carcinom bei Geschwüren und Narben nur ein gradueller Unterschied besteht, dass also die Geschwüre für viele Fälle die Disposition zum Carcinom schaffen.

Wenn man diesen Zusammenhang zwischen Geschwür und Carcinom für den Magen gelten lassen will, so könnte man bei der Gallenblase sich den den Vorgang so vorstellen, dass durch den von den Gallensteinen ausgeübten Druck erst Nekrose, dann Geschwüre der Schleimhaut entstehen, und dass bei der Heilung der letzteren durch Dislokation des Epithels im Sinne *Ribbert's* auf die erwähnte Weise Carcinom zustande käme.

*Zenker* selbst beschreibt einen Fall, der vielleicht nicht ganz unanfechtbar ist, aber schon deshalb von Interesse ist, weil es sich dabei um ein in den ersten Anfängen befindliches Carcinom handelt. Er schreibt, die Entwicklung des Krebses muss eine ganz frische sein. Die Alteration der Schleimhaut ist eine minimale. Eine Abstossung von Gewebsteilen, welche den Kern für die Steine gebildet haben könnten, ist absolut nicht vorhanden und trotzdem eine grosse Menge von Steinen, welche daher wohl sicher schon vorher da waren. Auffallend und zu berücksichtigen ist ferner die glatte Beschaffenheit der Oberfläche des flachen Knotens. Ich kann zwar keine sichere Beweise bringen, da sich am mikroskopischen Präparat wegen der oberflächlichen Maceration und daher ausgebliebenen Gewebsfärbung nichts sicheres mehr nachweisen lies; aber dem makroskopischen Eindruck nach haben wir es hier wahrscheinlich mit einer alten Narbe zu thun, auf deren Boden sich dann das Carcinom entwickelt hat."

Schliesslich sei noch erwähnt, dass, wenn auch in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Gallensteine nicht Folge des Carcinoms, sondern vielmehr

die Ursache desselben darstellen, dürften keineswegs ausgeschlossen erscheint, dass ein Carcinom der Gallenblase den Grund zu dieser Gallensteinbildung legen könnte. Die Bedingungen zu ihrer Entstehung sind nach *v. Recklinghausen* dreierlei Art, 1. dass das sie bildende Material in der betreffenden Flüssigkeit im Überschuss vorhanden ist, 2. dass diese in ihrer normalen Entleerung aus irgend welcher Ursache verzögert wird, 3. dass ein solider Fremdkörper oder irgend eine feste Masse den Kern abgiebt auf den ihre Ausscheidung aus der Flüssigkeit erfolgt. Alle diese Bedingungen werden durch die Entstehung eines Carcinomes in der Gallenblasenwand nicht in jedem Falle erfüllt, wohl kann aber ein Krebs, der dieselbe in grosser Ausdehnung infiltrirt, dadurch eine Behinderung ihrer Contraktion und eine anormale Zusammensetzung des Inhalts verursachen. Kommt dann die Ulceration zur Geschwulst hinzu, so kann eine Abscheidung auf deren nekrotische Partikel allerdings erfolgen. Andererseits folgt aus dem Umstande, dass beim primären Krebs der Gallenblase fast ausnahmslos Cholelithiasis beobachtet wird und zwar selbst in Fällen, in denen makroskopisch eine Veränderung der Gallenblase nicht nachgewiesen ist, dass die Gallensteine in der Ätiologie die bei weitem grösste Rolle spielen.

Bei allen diesen Gallenblasenkreben, über die ich bisher berichtet habe, handelt es sich um Cylinderepitheliome. Es stimmen auch wohl alle Autoren darin überein, dass der Reiz der Steine die Epithelzellen in einen Zustand erhöhter Proliferationsfähigkeit versetzte und dadurch zur Bildung von Carci-

nomen Anlass gebe. Dieser Prozess scheint sich nun auf zweierlei Weise abspielen zu können. Entweder entsteht unter dem Druck der Steine ein Geschwür; in dem entzündeten Gewebe etabliert sich dann ein Vernarbungsprozess und damit geht Hand in Hand eine atypische Wucherung der von der Zerstörung verschonten Drüsenreste.

Oder aber es kommt auf Grund der Untersuchungen, die *Ohloff* an zwei Carcinomen machte, durch den Druk der Steine eine Metaplasie des normalen Cylinderepithels der Gallenblase in Pflasterepithel zustande; und dies in seinen Lebensbedingungen so veränderte Epithel disponiere zur Carcinombildung.

Es handelt sich hier also anscheinend um Plattenepitheliome der Gallenblase.

Einen analogen Fall beschreibt auch *Weber*. Dieser hebt in seinem miskroskopischen Befund als namentlich auffällig das gänzliche Fehlen des normalen Cylinderepithels hervor.

*Ohloff* teilt von seinen zwei Fällen von Gallenblasenkrebs mit, dass das Epithel „teils aus Cylinderepithel, teils aus grossen platten Epithelien mit blassem Zellenleib und kleinen Kernen besteht, das dem Epithel der Mundschleimhaut auffallend gleiche."

Er kommt auch auf Grund dieses Befundes zu der sehr wahrscheinlichen Annahme, dass die Epithelmetaplasie durch den Druck der Gallensteine bedingt sei; demgemäss blieb an den Stellen, wo dieser Reiz nicht einwirkte, das normale Cylinderepithel erhalten. Ein Schleimhautkatarrh kann nach *Ohloff* nicht die Ursache sein, weil dann der metaplastische

Prozess sich über die ganze Schleimhautfläche erstrecken müsste. In dem Fall von *Weber* ist das Epithel, soweit es überhaupt noch vorhanden war, nicht nur abgeplattet, sondern typisches geschichtetes Pflasterepithel, fast völlig dem der äusseren Haut gleichend; und zwar findet es sich nicht nur auf den Leisten der Scheimhaut der Blase, deren Querschnitte Zotten darstellten, wo der Druck der Steine am wirksamsten war, sondern auch in den dazwischen liegenden Einsenkungen der Schleimhaut.

Nun könnte man ja meinen, dass entweder durch den Entzündungsprozess oder durch postmortale Maceration das zarte Cylinderepithel abgestossen wurde, während das teilweise verhornte Pflasterepithel Widerstand leistete. Aber es mussten doch in dem Falle, wenn Cylinderzellen wirklich vorhanden waren, noch Spuren davon in den Massen sich gefunden haben, die der Schleimhaut an manchen Stellen auflagerten.

Vielleicht wirft auch die Ätiologie der Epithelmetaplasie einiges Licht die Erklärung, welche *Naunyn* in Bezug auf die Entstehung der Gallenblasensteine gegeben: Er sagt „Gallenconcremente entstehen nicht durch Eindickung der Galle, auch nicht einfach durch Ausfallen der in der Galle gelösten, schwer löslichen Steinbildner, sondern Cholelithiasis beruht auf einer Erkrankung der Gallenblasenschleimhaut. Die Cholestearin-Bilirubinkalkmassen, aus denen sich Steine bilden, entstehen in Folge von krankhaftem Zerfall der Schleimhautepithelien.“ Weiter giebt er an, dass diese Concremente durch Infiltration mit Cholestearin und durch

Ahlagerung von Bilirubinkalk sich verhärten. Die Ursache für diese „steinbildende, desaquamative Angiocholitis ist eine Gallenverstauung; im Verlauf derselben wirken dann entweder die gallensauren Alkalien als Protoplasmagift auf die Epithelien oder Gallenstauung giebt Anlass zu einer Infection mit Mikroorganismen und damit zu einer infectiösen Angiocholitis.“ Es wird demnach von *Naunyn* als das primäre eine krankhafte Veränderung der Epithelien bezeichnet, die erst die Steinbildung zur Folge hat.

Es liegt daher die Vermutung nahe, dass diese Angiocholitis, die meist zu einer Abstossung von Epithelien führt, auch gelegentlich eine Umwandlung derselben verursachen kann. Ähnliches hat man ja bei entzündlichen Prozessen an anderen Schleimhäuten, wie in der Nase und im Mittelohr beobachtet.

Von dem krebsbildenden Epithel seines Falles sagt *Weber*, dass es in seinem Bau der Epidermis der äusseren Haut sehr nahe stehe. Analog zeigt es von unten nach oben einen deutlichen Übergang von ausgebildeten Zellen in kernlose verhornte Schuppen. Die Bildung des Carcinoms vollzog sich hier dadurch, dass ein im Innern verhornter Zapfen sich in die Mucosa und Submucosa einstülpte und typische Krebsperlen mit verhornten Zellen bildete.

Von einem Cancroid der Haut unterscheidet sich dieser Krebs durch zweierlei. Erstens sind die concentrisch angeordneten Schichten einer Epithelperle nicht so zahlreich wie beim typischen Hautkrebs. Die Krebszapfen wachsen zwar in der Mucosa in typischer Weise, indem sie die Gewebe durchwuchern

und dann die charakteristischen grossen Krebsperlen bilden. Aber wo ein Krebszapfen auf das feste Gewebe der Media stösst, löst er sich in schmale einzelne Zellenketten auf, die in den Bindegewebsspalten und nahe in den Capillaren weiterkriechen. Hier vollzieht sich also die Krebsbildung in der Form eines Scirrhus. An den Stellen, wo im Bindegewebe jedoch Platz zur Entwicklung geschaffen ist, wuchert das Carcinom wieder mit Perlenbildung fort.

Änhliches zeigt der eine Fall von Krebsbildung bei *Ohloff;* dort fanden sich neben cylindrischen Epythelien bald grössere, bald kleinere konzentrische Schichtungen der glatten Krebsnester, die platte Zellen enthielten. Nicht wesentlich anders war der mikroskopische Befund des zweiten *Ohloff*'schen Falles.

Die beiden letzteren Fälle könnte man wohl mit Recht zu den Cancroiden zählen, wenn es sich auch dabei mehr um eine Übergangsform von Cylinderepitheliom in Cancroid zu handeln scheint. *Weber* fast das Resultat seiner Untersuchungen in Folgendes zusammen:

Der von ihm beschriebene Krebs ist ein primäres Carcinom der Gallenblase; sein Ausgangspunkt ist nicht das Drüsenepithel, sondern die Schleimhaut der Gallenblase. Mit dem normalen Zylinderepithel der letzteren hat vor seiner carcinomatösen Degeneration eine Metaplasie in geschichtetes, teilweise verhorntes Plattenepithel stattgefunden, sei es durch Druckwirkung der Steine oder durch einen katarrhalischen Prozess. Dieses Carcinom wäre infolge seines ur-

sprünglichen Epithelcharakters und durch seine typische Perlenbildung und Keratisation gleichfalls als Cancroid anzusprechen. Zu erwähnen wären vielleicht aus der Litteratur noch zwei Fälle, die Dr. *Moxon* und *Axel Hey* beschrieben haben. In diesen Beschreibungen handelt es sich immer darum, dass neben Cylinderepithel kubisches und mehr Plattenepithel vorkomme. Von reinem Plattenepithel mit Bildung von Epithelperlen ist nichts erwähnt.

Im Anschluss hieran möchte ich einen Fall bringen, der mir von Herrn Privatdocenten Dr. med. *Borst* zur Untersuchung gütigst überlassen worden ist.

Aus der Krankengeschichte sei folgendes mitgeteilt:

Frau Anna Sch., 63 Jahre, litt vom 3.—11. Juni 1897 an Icterus. Es bestand starke Gelbfärbung der Haut und der Conjunktiven. Der Urin war gallenfarbstoffhaltig.

Allgemeiner Ernährungszustand war gut. Nach völligem Schwund der icterischen Erscheinungen, welche ohne nennenswerte Erscheinungen verliefen, bleibt eine leicht schmerzhafte Intumescenz des herabgerückten Leberrandes übrig. Ob vorher schon einmal Gelbsucht bestand, war nicht zu eruieren.

Am 26. Dezember 1897 klagte Patientin zum ersten Male seit jener Zeit wieder und zwar über Aufstossen mit spärlichen Schleimerbrechen. Sie war seit Juni sichtlich abgemagert, hatte eine kupferbraune Hautfärbung aber keinen gallenfarbstoffhaltigen Urin. Stuhl fehlt ganz. Leib stark meteoristisch aufgetrieben; Ructationen.

Mehr und mehr stellten sich seit dem 10. 1. 98. die Erscheinungen von Darmstenose ein, die bis zum 20. 1. 98 ihre grösste Höhe erreichten, bei absolutem Darmverschluss, so dass teils schleimige, teils gelbgrau übelschmeckende und übelriechende Massen per os entleert wurden. Nirgends am Abdomen liess sich ein Tumor auffinden, der ein operatives Eingreifen gerechtfertigt hätte. Am 26. I. wurden durch Ölklysma zuerst Scybala, dann mehr und mehr weiche Kotmassen entleert, ohne dass Erbrechen oder Meteorismus nachliessen.

Am 4. II. 98 starb Patientin unter heftig zunehmenden massigen Kotbrechen, wie es schien durch Erschöpfung.

Sektionsbefund:

Anatomische Diagnose: Peritonitis carcinomatosa diffusa cicatricans; Stenoses multiplices intestini; Cholelithiasis; Dilatatio ductus choledochi et hepatici; Scirrhus vesicae felleae; Atrophia fusca hepatis; aspiratio faecium; Emphysema pulmonum.

Aus dem Sektionsprotokoll seien folgende uns interessierende Beobachtungen mitgeteilt. Nach Eröffnung der Bauchhöhle wurden peritonitische Ädhäsionen der Darmschlingen unter sich, Verbindungen der Darmschlingen mit den Organen der Abdominalhöhle und der vorderen und seitlichen Bauchwand in überaus grosser Anzahl gefunden. Die Verwachsungsstränge hatten zu teilweise sehr beträchtlichen Stenosen des Darmlumens an verschiedenen Stellen geführt und zeichneten sich sämtlich aus durch ihre graue bis schwärzliche Pigmentierung.

In den Verwachsungssträngen, wie über das Peritoneum diffus zerstreut, fanden sich ziemlich derbe, weissliche, flache Knötchengruppen und grössere unregelmässig gestaltete flache Auflagerungen, in deren Umkreis wieder die Serosa schwärzliches Pigment aufwies.

Die untere Fläche des Zwerchfells war ganz und gar mit solchen Neubildungen besät. An anderen Stellen sah man kleinere und frischere Knötcheneruptionen, die dann mit hyperämisch-hämorrhagischen Höfen versehen waren. Das grosse Netz war in einen fingerdicken Strang verwandelt. Die Fettbindegewebsmasse erwies sich als durchsetzt von ähnlichen grauen und grauweisslichen Einlagerungen, wie sie sich auf der Oberfläche des Peritoneums vorfanden. Als Inhalt der Gedärme fand sich ein hellgelblicher, dickbreiiger Kot, der in grossen Massen auch im Magen nachgewiesen wurde und dessen weiterer Weg im Ösophagus, im Rachen, im Bereich des Kehleingangs, in der Trachea und den Bronchien verfolgt wurde. Die akut geblähte Lunge war von graugelblichen Herden hauptsächlich im Bereich der Unterlappen eingenommen, die sich deutlich um die Bronchien und die Bronchialverzweigungen etablierten. Aus der Schnittfläche aller durchschnittenen Bronchien bis in die feineren Verzweigungen liess sich dieselbe weiche gelbe Kotmasse ausdrücken, die sich auch im Darm befand.

Das Organ, das uns in unserem Fall am meisten interessert, die Leber und Gallenblase bot folgenden Befund:

Vom Duodenum ausgehend gelangte man ohne Mühe von der Papilla Vateri durch den stark erweiterten Ductus choledochus und hepaticus in die Gallengangsverzweigung innerhalb des Leberparenchyms. Der ductus cysticus war nicht zu sondieren, er war offenbar verödet.

Die Gallenblase, die zahlreiche Verwachsungen mit der Umgebung speziell mit der Leber aufwies, war in einen derben, steinharten Tumor umgewandelt; ihre Wand wurde durch ein ausserordentliches festes, stellenweise fast centimeterdickes Bindegewebe gebildet, das seinerseits strahlige Ausläufer in das Leberparenchym entsandte. Von einer Schleimhaut der Gallenblase konnte nicht mehr die Rede sein, denn es war die Innenfläche der Gallenblasenwand durch ein teils glattes schwieliges Bindegewebsstratum gewährleistet, teils fanden sich flache Excoriationen und unregelmässige tiefer gehende Substanzverluste. Eine reichliche grünlich schwarze Pigmentation zeichnete weiterhin die Innenfläche der Gallenblasenwand aus; daneben waren frische hämorrhagische Infiltrationen vorhanden. Von irgend einem grösseren Geschwür und Zerfallsgeschwür mit den typischen Merkmalen eines carcinomatösen Ulcus war nichts zu bemerken.

Das Lumen der Gallenblase erwies sich als ad ertremum erfüllt mit einigen grossen und vielen kleinen vielfach facettierten Cholestearinpigmentkalksteinen, neben denen sich schleimige mit Steingries vermengte Massen vorfanden.

Es muss betont werden, dass das Aussehen der Gallenblase auf den ersten Blick durchaus nicht den

Verdacht auf eine carcinomatöse Entartung aufkommen liess und es wurde daher zur Erklärung der geschilderten peritonealen Geschwülstchen der ganze übrige Körper auf die Existenz eines primären Krebses durchsucht. Erst als diese Suche sich als resultatlos erwies, wurde die Wand der Gallenblase einer eingehenderen Untersuchung unterzogen und insbesondere eine Serie von Schnitten durch die ganze Blase und das angrezende Leberparenchym gemacht. Dabei zeigte sich, dass an einer ganz circumscripten Stelle die Grenze zwischen Gallenblasenwand und Leber eine undeutliche war und gerade an dieser Stelle befanden sich dicht nebeneinander zwei kirschkerngrosse Knoten im Leberparenchym von weicher Beschaffenheit. Von weiteren Knoten wurde nichts in der Leber constatiert. Die Leber wies die Merkmale der braunen Atrophie auf. Gerade diese lezterwähnten Stellen wurden behufs genauer mikroskopischer Untersuchung herausgeschnitten, in Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet.

Mikroskopische Betrachtungen bei schwacher Vergrösserung:

Es scheint zunächst die Gallenblasenwand durch Anhäufung von reichlichem schwieligen Bindegewebe kolossal verdickt. An vielen Stellen ist dies Bindegewebe sehr kernarm, an anderen finden sich circumscripte und diffuse Infiltrationen mit lebhaft tingirten Rundzellen; besonders stark sind diese Rundzelleninfiltrate da wo die Schwiele an das benachbarte Lebergewebe angrenzt. Tief ins Lebergewebe hinein lassen sich Fortsätze der schwielig verdickten Gallenblasenwand nach allen Richtungen hin ausstrahlend

verfolgen. Sie haben zum Teil kleinere und grössere Bezirke des Lebergewebes umschlossen und beherbergen dieselben in ihrem Innern als isolierte Inseln. Von irgend welchen Spuren der Schleimhaut der Gallenblase ist nichts mehr zu sehen. Die Begrenzung nach dem Lumen der Gallenblase hin ist durch strafffaseriges, stark entzündlich infiltriertes Bindegewebe gebildet.

Was aber an den nun erwähnten schwieligen Massen, die teils die Gallenblasenwand bilden, teils ins Lebergewebe übergreifen, vor Allem auffällt, ist die Anwesenheit von Nestern grosser Zellen mit grossen Kernen in den Spalten dieses Gewebes und in grösseren wohl als Lymphgefässe zu deutenden Räumen derselben. An einzelnen Stellen der Gallenblasenwand sind die Lymphräume derselben so stark erweitert, dass ein fast cavernöser Bau entsteht. Aus diesen Räumen, die ohne Zweifel mit Krebszellen erfüllt waren, sind allerdings die meisten durch die Präparation ausgefallen. Wenn wir diese Zellen bei ganz starker Vergrösserung einer Betrachtung unterziehen, so stellt sich heraus, dass wir es mit platten unregelmässig gestalteten Gebilden zu thun haben mit reichlichem leicht körnigen Protoplasma und unregelmässigen, grossen teils heller tingierten, teils ganz dunkel gefärbten Kernen. Durch ihre meist polygonale Gestalt haben diese grosskernigen protoplasmatischen Gebilde grosse Ähnlichkeit mit Leberzellen. Die Ähnlichkeit wird noch vergrössert dadurch, dass sie ganz nach Art von Leberzellen recht häufig einen grossen Fetttropfen enthalten der den Kern ganz an die Peripherie gedrängt hat;

solche Zellen mit sogenannten Siegelringform findet man sehr reichlich. An vielen Stellen befinden sich die Kerne der grossen, Leberzellen ähnlichen, Krebszellen in allen Stadien der Auflösung. Da wo die Carcinomzellen sehr dicht gedrängt sind, werden sie kleiner und verlieren das charakteristische Aussehen; aber überall wo ihnen genügender Raum zur Entwicklung geboten ist, zeigen sie die geschilderten Eigenthümlichkeiten. An jenen Stellen, an welchen der Krebs gegen das gesunde Lebergewebe vordringt, gelingt es durchaus nicht leicht die Carcinomzellen von den Leberzellen zu unterscheiden. An einzelnen Stellen jedoch sieht man erstere diejenigen Räume einnehmen, welche zwischen den Leberzellen die Gebiete der Kapillaren bezeichnen. Überall da, wohin die Krebszellen vordringen, macht sich eine Vermehrung des Stützgerüstes geltend, so dass die älteren Krebsheerde sämtlich scirrhösen Charakter aufweisen. Es mag betont werden, dass an einzelnen Stellen, wo der Krebs gegen das normale Lebergewebe vortritt, es den Anschein hat, als ob Übergänge der Leberzellen in Krebszellen vorkämen. Solche Stellen sehen etwa folgendermassen aus: Das ganze Stützgerüst eines Läppchens lockert sich, die Maschen für die Leberzellen werden weiter und weiter und es kommt anscheinend auch zu einer Vermehrung der Leberzellen, wobei kleinere Teilprodukte entstehen als der Grösse normaler Leberzellen entspricht. Mit der weiteren Dilatation der Maschen wird die Zusammenfügung der Leberzellen in Stränge aufgegeben. Die Leberzellen lockern sich aus dem Zusammenhang, quellen auf, enthalten zum Teil grosse Fetttropfen

zum Teil viel gelbliches Pigment. Indem sich ihnen krebsige Zellen von dem vorhin beschriebenen Aussehen beimischen, kann man leicht eine fortlaufende Kette von Übergängen der Leberzellen in Krebszellen konstatieren. Solchen Bildern soll aber eine weitere Bedeutung nicht beigelegt werden, sondern mit der gegebenen Schilderung nur die Thatsache constatiert werden, dass Übergangsformen vorhanden sind und daher nach Belieben in dem obigen Sinne gedeutet werden könnten. Bemerkenswert ist weiter hier noch, dass die sicher als Carcinomzellen erkennbaren Gebilde von Pigment frei zu sein pflegen, während wie erwähnt, die Parenchymzellen, die aus der Auflösung der Leberläppchen hervorgehen, sehr häufig das charakteristische Pigment degenerierender Leberzellen enthalten.

Was die Beschaffenheit der übrigen Lebersubstanz anbelangt, so haben wir in unserem mikroskopischen Präparat das typische Bild der braunen Atrophie und Fettinfiltration der Leberzellen: Die Centra der Acini sind durch lebhaft bräunlichgelb pigmentierte Flecken gekennzeichnet; die hier vorhandenen Leberzellen, die zum Teil sehr grosse, lebhafte tingierte Kerne besitzen, sind in ihrem Protosplasma von massenhaften gelblich-braunen kleinen Körnchen durchsetzt, während an der Peripherie der Läppchen die Leberzellen durch grosse Fetttropfen erfüllt sind. Daneben besteht eine mässige Massenzunahme der gröberen bindegewebigen Septa des Organs.

Nun wären nur noch einige kurze Mitteilungen über die peritonealen Metastasen unseres Carcinoms

und seiner secundären Ausbreitung im Omentum zu machen.

In ersterer Beziehung liegen Präparate des Zwerchfells vor, an denen zu konstatieren ist, dass die Saftspalten des serösen Überzugs des Zwerchfells von den vorhin näher charakterisierten Zellen besetzt sind und dass zugleich auch hier das Stützgerüst der Serosa eine erhebliche Vermehrung erfahren hat. Bis dicht an die Oberfläche ziehen die carcinomatösen Infiltrationen der Saftspalten recht häufig in schmächtigen Linien verzweigte Figuren bildend. Mehr nach der Tiefe zu sind grössere lymphatische Räume von Carcinomzellen besetzt. Von den Deckzellen der Serosa kann man sagen, dass sie meist fehlen. An anderen Stellen finden sich an ihnen reichliche entzündliche Wucherungen besonders in der Umgebung kleiner fibrinöser Auflagerungen.

Von den Netzmetastasen ist nichts weiter zu bemerken, als dass auch hier das Stützgerüst des Netzes eine erhebliche Massenzunahme erfahren hat und dass seine Lymphspalten stark erweitert, von den charakteristischen Krebszellen eingenommen sind.

Ganz besonders ist an den hier in Frage kommenden Präparaten interessant das Verwuchern der Krebszellen im Fettgewebe, wo es die feinen bindegewebigen Fäden zwischen den Fettzellen sind, in welchem sich die Carcinomkeime hinranken. An der Oberfläche der Netzbälkchen ist allerhand Zellenmaterial angehäuft, das teils Abkömmlingen der Leukocyten, teils Wucherungen der Deckzellen der Serosa entsprechen dürfte; teils sind aber auch

zweifellose Carcinomzellen an der Oberfläche dieser Bälkchen angehäuft. Von hier aus nehmen sie wohl ihren Weg durch die Stomata in die Lymphspalten des tieferen Gewebes.

Fassen wir die Ergebnisse unserer Untersuchung zusammen, so haben wir einen eigentümlich gelagerten und durchaus nicht so leicht zu enträtselnden Fall von Carcinomerkrankung in Verbindung mit Cholelithiasis vor uns.

Eine diffuse Carcinose des Peritoneums mit Bildung zahlreicher Darmstenosen fand sich neben einer scirrhösen Verhärtung der Gallenblase. Von einer Schleimhaut der Gallenblase war nichts mehr vorhanden; ein schwieliges Stratum vertrat ihre Stelle, Die Gallenblasenwand erwies sich durchsetzt von Krebsheerden und, während sich sonst überall zwischen dem angrenzenden Lebergewebe und der mit diesem ausgiebig verwachsenen Wand der Gallenblase eine deutliche Grenze makroskopisch konstatieren liess, fand sich nur eine einzige Stelle undeutlichen Übergangs in zwei kleine, innerhalb des Lebergewebes selbst gelegene markige Knoten.

Die mikroskopische Untersuchung konstatierte im Bereich des an die Gallenblasenwand anstossenden Leberparenchyms eine ausgedehnte carcinomatöse Infiltration, als sie in der Gallenblasenwand selbst zu bemerken war, und — was das wichtigste ist — die Elemente, welche die erwähnten krebsigen Infiltrate zusammensetzten, hatten überaus grosse Ähnlichkeit mit Leberzellen!

Diese Ähnlichkeit war bedingt, einmal durch die platte, polygonale Gestalt der Krebszellen, ferner

durch die Beschaffenheit der meist sehr grossen Kerne derselben; weiterhin durch das Vorhandensein einer, sehr an Leberzellen erinnernden körnigen Beschaffenheit des Protoplasmas und schliesslich durch die reichliche Fettinfiltration des letzteren.

Jedenfalls muss man sich angesichts dieser Thatsachen die Frage vorlegen, ob es sich um einen von der Gallenblase ausgegangenen Krebs oder um einen primären Leberkrebs in unserem Falle handelt. Strikte zu entscheiden dürfte diese Frage nicht sein; aber angesichts der vielfachen Übereinstimmung der Carcinomzellen mit Leberzellen, ferner in Überlegung der Thatsache, dass kein Übergang der offenbar völlig zerstörten Gallenblasenschleimhaut in die Krebsnester der tieferen Schichten der Gallenblasenwand zu konstatieren war, im Gegentheil das Carcinom „ausserhalb der Gallenblase", in der Leber weit ausgebildeter war, als in der Gallenblasenwand selbst — dürfen wir uns vielleicht mit einer nicht allzugeringen Wahrscheinlichkeit für einen primären Leberkrebs entscheiden.

In Frage käme nur die Möglichkeit einer Metaplasie des Epithels der Gallenblasenschleimhaut, die der cavernösen Erkrankung vorausgegangen sein musste, einer Metaplasie, die zur Umwandlung des Cylinderepithels in plattes, polygonales Epithel geführt hätte. Selbst dann hätte aber unser Fall noch ein besonderes Interesse, als er das Vorkommen einer seltenen Form des Gallenblasenkrebses bewiese, eines Plattenepithelkrebses ohne die speciellen Charakteristika des Cancroids; in dieser Beziehung wäre auf die oben erwähnten Fälle von *Axelkay* und

*Moxon* zu verweisen, die neben cylindrischem Epithel, cuboides und Plattenepithel in ihren Gallenblasenkrebsen auffanden, ohne dass Epithelperlen, Verhornungsprozesse und dergleichen nachzuweisen waren.

Die Zellen des von uns beschriebenen Carcinoms haben aber soviel Besonderes an sich, dass wir sie nicht vom Epithel der Gallenblasenschleimhaut ableiten möchten — sie entsprechen auch so sehr den Befunden, die man an den spezifischen Elementen primärer Leberkrebse ersehen kann, dass wir unseren Fall als einen seltneren Fall von primären Carcinom der Leber vielleicht in gewisser ätiologischer Verbindung von Cholelithiasis — allerdings immer mit einer gewissen Reserve bezüglich dieser Auffassung — veröffentlichen möchten. —

Am Schlusse dieser Arbeit sei es mir gestattet meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Prof. Dr. *v. Rindfleisch* für die freundliche Übernahme des Referates und Herrn Privatdozent Dr. *Borst* für die gütige Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

# Litteratur.

*Ziemssen,* Spez. Pathol. und Therap. 8 Bd., (Supplement).
*Orth,* Spez. Pathol. Anatomie.
*Ziegler,* Spec. Pathol. Anatomie.
*Birch-Hirschfeld,* Spec. Path. Anatomie.
*Bollinger,* Über Gallensteinkrankheiten, beschrieben aus dem Münchner Pathol. Institut.
*Naunyn,* Über Gallensteinkrankheiten, Wiesbaden 1891.
*Zenker,* Prim. Krebs der Gallenblase.
*Schubert,* Prim. Krebs der Gallenblase und Cholelithiasis Freiburg 1893.
*Weber,* 1 Fall von Plattenepithel der Gallenblase, Würzburg.
*Ohloff,* Über Gewebsmetaplasie, Greifswald 1891.
*Siegert,* Ätiologie des primären Carcinoms der Gallenblase. Virchow's Archiv 132, 1893.
Blätter f. deutsche Chirurgie von v. Bergmann u. P. Bruns. Tübingen 1896.
*Betz,* 2 Fälle von primären Carcinom der Gallenblase, München 1896—97.
*Held,* Würzburg 1893, Über prim. Krebs der Gallenblase.
*Virchow's* Jahresberichte 1893 I, 1894 II, (476) 1895 II (204), 1896 II (201).